

肥大细胞预形成颗粒及其生物学意义

梁玉婷¹, 乔龙威², 彭霞¹, 尹悦¹, 李莉¹

(上海交通大学附属第一人民医院检验科, 上海 200080; 2. 南京医科大学附属苏州市立医院生殖与遗传中心, 苏州 215000)

摘要:肥大细胞是来源于骨髓造血干细胞的免疫细胞, 广泛分布于机体与外环境交界处如皮肤、胃肠道和呼吸道等部位, 不仅参与宿主防御、固有和适应性免疫、免疫自稳和免疫调节, 且在过敏性疾病、寄生虫感染、自身免疫病、器官纤维化、血栓与止血中起重要作用。肥大细胞重要特征是当其受外源或内源性物质刺激时, 可部分或完全脱颗粒, 通过释放的颗粒物质发挥相应的功能。这些预先形成的颗粒主要含蛋白聚糖、蛋白酶、生物胺、溶酶体酶、细胞因子、生长因子等。对肥大细胞预形成颗粒的产生、成熟、脱颗粒机制及其主要颗粒的成分进行研究, 将有助于揭示肥大细胞在健康和疾病中的作用。

关键词:肥大细胞; 脱颗粒; 调控; 功能

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2017)05-0417-06

肥大细胞(mast cell, MC)是起源于骨髓造血干细胞的固有免疫细胞^[1], 其祖细胞在干细胞生长因子(stem cell factor, SCF)和 IL-3 诱导下在定居部位微环境中发育为成熟的肥大细胞, 分布于皮肤、黏膜和毛细血管附近, 是结缔组织和黏膜中定居的长寿细胞^[2]。有证据表明 MC 在免疫反应中处中心位置。一方面, MC 在宿主防御、固有和适应性免疫、免疫自稳以及免疫调节中起重要作用^[3]; 另一方面, MC 参与 IgE 介导的过敏性疾病^[4]、系统性红斑狼疮^[5]、动脉粥样硬化^[3]、癌症^[6]及子宫内膜异位症^[7]等疾病的发生和发展。

当 MC 受外源或内源性物质刺激脱颗粒时能快速将细胞质内预先形成的颗粒释放到胞外以发挥相应的功能。已证实 MC 释放的炎性介质是其影响疾病的主要因素。MC 脱颗粒一般通过 2 种途径: IgE 介导的经典途径和非 IgE 介导途径。前者是通过 IgE 与 MC 表面高亲和力受体 FcεRI 结合介导 MC 脱颗粒; 后者是 MC 暴露于过敏毒素、干细胞因子、内皮素 1 以及神经肽等而引发脱颗粒, SCF 及其受体 kit 信号途径也能辅助其脱颗粒。值得注意的是, MC 释放预先形成颗粒的同时也会重

新合成和释放新的介质如花生四烯酸、细胞因子和趋化因子等。MC 预先形成的颗粒主要包含蛋白聚糖、蛋白酶、生物胺、溶酶体酶、细胞因子、生长因子等。本综述主要阐述 MC 预形成颗粒及其生物学意义。

1 MC 颗粒的产生

通常 MC 分泌颗粒形成的机制研究相对较少。然而, 可以假设 MC 颗粒形成的原理类似于其他细胞分泌颗粒的过程, 例如神经内分泌细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞^[8]。分泌颗粒的形成起始于反式高尔基体, 它从反式高尔基体中以网格蛋白包被的囊泡出芽方式形成(图 1)。MC 中的囊泡称为“颗粒”, 大小比较均一, 直径在 (20~40) μm。随后, 颗粒间发生融合, 使得未成熟颗粒最后逐渐成熟。有证据表明在颗粒融合的过程中成熟分泌颗粒的体积会减小^[9], 但并不是所有未成熟的分泌颗粒在发育为成熟颗粒时体积均减小。例如, 对大鼠骨髓、腹膜嗜酸性粒细胞和大脑垂体中叶的黑色素细胞的研究表明, 未成熟颗粒融合与成熟颗粒体积减小无关^[9]。因此, 在 MC 中观察到的分泌颗粒成熟期间的变化似乎主要反映了 MC 细胞质内颗粒体积的显著变化过程。

颗粒的形成起始于反式高尔基体, 它从反式高尔基体中以网格蛋白包被的囊泡出芽方式形成。随后颗粒成分逐渐增加使得颗粒成熟, 同时颗粒的大小也会增加。MC 可以被过敏原、病原体和 Ca^{2+} 激

收稿日期: 2017-05-11

基金项目: 国家自然科学基金(81601395); 上海市科委引导类项目(14411963200; 16YF1409200)

作者简介: 梁玉婷(1989—), 女, 博士生, 主要研究方向: 肥大细胞活化与疾病

通信作者: 李莉(E-mail: annylish@126.com)

活,其中MC膜表面表达高亲和力受体 FcεRI, IgE 和 FcεRI 结合后被过敏原交联而激活脱颗粒。这个过程需要胞质中 Ca^{2+} 浓度的升高,而胞质中 Ca^{2+} 主要来源于细胞外或者内质网,MC 预形成颗粒的分子调控机制尚不清楚。但研究发现分泌的蛋白 III (secretogranin III) 在 MC 预形成颗粒的过程中起重要作用,大鼠嗜碱性白血病细胞 (RBL-2H3) 具有 MC 的生物学特性,能模拟 MC 的多种功能,其过表达分泌 secretogranin III 会增

加颗粒的形成^[10]。同时,小 GTP 酶 RAB5(也称为 RAB5A)调节 MC 颗粒大小的作用已被证实^[11]。在颗粒形成过程中最重要的是颗粒腔的酸化,反式高尔基体内颗粒的起始及其后续成分的浓缩均需要微弱的酸性环境。颗粒成熟过程中,酸化过程持续进行,最终使得成熟的颗粒 pH 值接近 5.5。酸化机制涉及细胞液从细胞质泵送到颗粒中的过程,这个过程依赖于细胞液中 ATP 酶(V-ATP 酶)的作用^[12]。

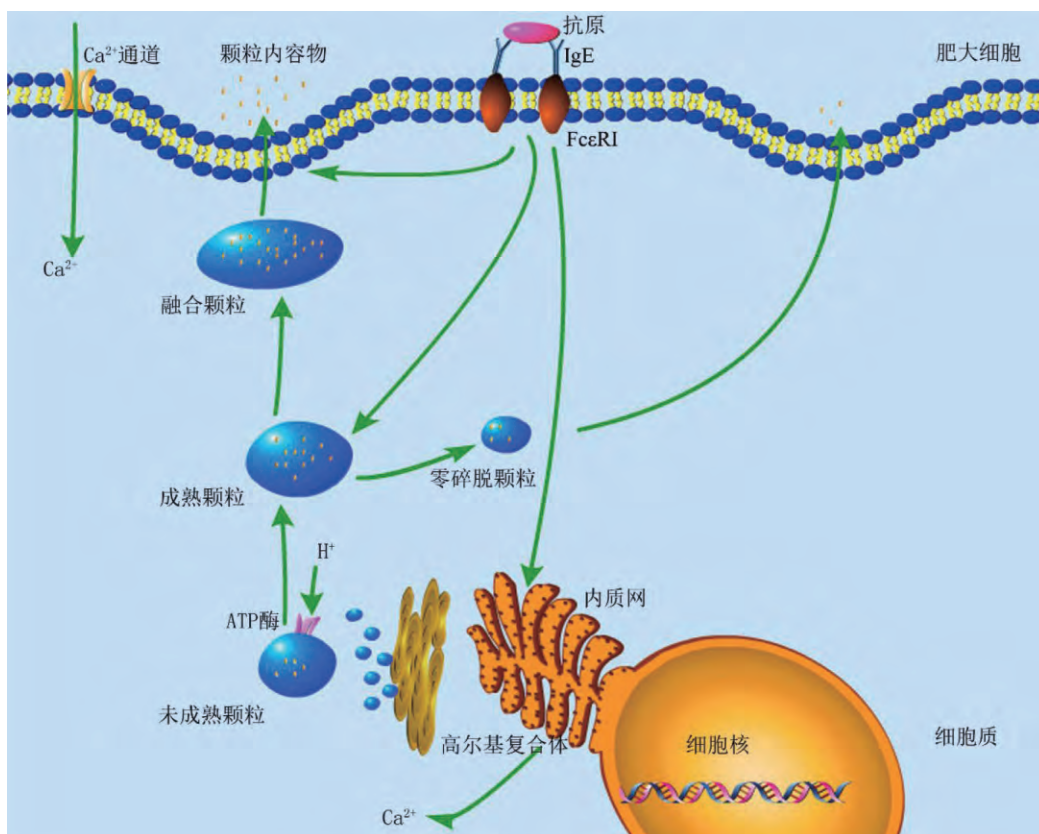


图1 MC预形成颗粒形成、成熟和脱颗粒示意图

颗粒形成的另一核心是把预先形成颗粒成分分选到颗粒内^[12]。目前认为在这个过程中主要有2种模式。一种是“分选-进入”模式,即颗粒中的每个成分在反式高尔基体上都有相应的受体。另一种是“分选-保留”模式,多种成分最初被包封在未成熟的颗粒中,随后除去选择的成分完成颗粒成熟。“分选-进入”模式的经典实例是甘露糖-6-磷酸(M6P)系统,其中蛋白质的糖基化获得了与高尔基体膜中相应的M6P受体相互作用的M6P基团,进而仅选择糖基化的蛋白质进入颗粒。该系统广泛用于溶酶体水解酶的分选,因此推测M6P系统也可能适用于MC颗粒内容物的形成。将TNF分选

到MC颗粒中依赖于N-糖基化,因此这也提示M6P系统在MC颗粒内容物分选中起重要作用^[12]。

2 MC颗粒的成熟

紧随颗粒的形成,颗粒成分逐渐增加使得颗粒成熟(图1)。多项研究表明随着颗粒的成熟,颗粒大小也逐渐增加,这反映了预先存在的颗粒形成过程中会发生融合,颗粒成分也不断增加^[13]。在MC颗粒成熟的早期阶段,细胞质内的蛋白酶和生物活性胺水平较低或检测不到。然而,随着颗粒成熟,组胺和血清素水平逐渐增加,MC特异性蛋白

酶开始积累,同时,丝甘蛋白聚糖和丝甘蛋白聚糖硫酸化相关的酶表达也增加。大部分颗粒是内源性生物合成的,然而,不能排除 MC 中颗粒物质的某些组分是从细胞外摄取的。多项研究表明嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白(eosinophil major basic protein, MBP)、组胺、多巴胺、嗜酸性粒细胞过氧化物酶和 TNF 等这些物质可被 MC 从胞外摄取^[12]。

此外,致密核的形成是分泌颗粒成熟的关键步骤,有证据表明丝甘蛋白聚糖(具有肝素或硫酸软骨素侧链)在致密颗粒的形成中起至关重要的作用^[12]。在 WT 骨髓来源 MC(bone marrow mast cell, BMMC)中,细胞质内颗粒通常是由分散的不同致密核心区域组成。相比之下,缺乏丝甘蛋白聚糖的 BMMC 细胞质内颗粒几乎没有致密的核心区域,被均匀分布的无定形物质填充^[14]。除了其在促进致密核形成中的关键作用,丝甘蛋白聚糖在促进多种颗粒[包括糜蛋白酶、类胰蛋白酶、羧肽酶 A3(carboxypeptidase A3, CPA3)、组胺和 5-羟色胺等]的储存中具有关键作用。

MC 颗粒成熟中的另一个重要步骤是将无活性的蛋白酶前体加工成活性酶。组织蛋白酶 C 对类胰蛋白酶的加工是必需的,而原-羧肽酶 A3 的加工部分依赖于组织蛋白酶 E^[15]。组织蛋白酶 L 和组织蛋白酶 B 参与肽酶的加工修饰^[16]。在 MC 细胞质中的这些组织蛋白酶发挥其加工修饰功能主要取决于最佳的酸性 pH 值,推测加工步骤可能发生在颗粒的隔室中。这一观点也被其他研究所证实^[17]。

3 MC 颗粒的释放

MC 在电子显微镜下可见类似电子致密溶酶体的分泌囊泡。这些囊泡充满着预先形成的化合物,如溶酶体蛋白、组胺、肝素和 β 氨基己糖苷酶等。暴露于 IgE 及其抗原配体、补体成分、肽/神经肽的 MC 在数分钟内脱颗粒释放颗粒内物质。

MC 经典的脱颗粒途径是 MC 膜表面的高亲和力受体 Fc ϵ RI 与 IgE 结合后被抗原交联(图 1),受体聚集并诱导酪氨酸的激活基序磷酸化和蛋白酪氨酸激酶 FYN、LYN 和 SYK 的激活。可溶性 NSF 附着蛋白受体如突触相关蛋白 23、突触融合蛋白 4、小泡相关膜蛋白 7 和小泡相关膜蛋白 8(vesicle-associated membrane protein 8, VAMP-8)参与颗粒从细胞质转运至溶酶体腔或质膜的内表面。与质

膜连接后,颗粒与其融合并将其内容物释放到细胞外环境。颗粒的外分泌需要动员 Ca^{2+} 、激活蛋白激酶 C、ATP 和 GTP 以及重组肌动蛋白细胞骨架的参与。

除经典脱颗粒外,尚存在“零碎的脱颗粒”(piecemeal degranulation, PMD)(图 2)。PMD 首先在嗜酸性粒细胞、MC 和嗜碱性粒细胞中被认识,它使这些细胞能选择性释放一部分颗粒内容物^[18]。在 PMD 期间,含有颗粒内容物的囊泡以出芽方式从颗粒膜分离,随后通过胞质运送并融合到细胞膜上,最后从胞膜释放,这一过程类似于脱颗粒。其分子机制尚不清楚,但在变态反应、克罗恩病、荨麻疹、慢性炎症或恶性肿瘤的病理过程中普遍存在着 MC 颗粒丢失现象^[12]。PMD 似乎也在 MC 与其他细胞类型的通信中发挥作用。在 PMD 过程中,MC 释放的介质会上调上皮细胞 CCL2 的表达,激活 Treg 以及影响肿瘤细胞生物学行为^[16]。

MC 和其他细胞可以通过转移颗粒完成细胞之间的相互作用,2 个细胞之间的距离足够小时,颗粒通过胞吐作用和随后快速摄取直接从一个细胞转移到另一个细胞。MC 还使含颗粒的伪足与相邻细胞接触,通过伪足断裂胞吐颗粒释放内容物到细胞间,其他细胞会摄取这些内容物。已经发现这种颗粒转移见于 MC 与纤维原细胞、血管内皮细胞和神经细胞之间^[19]。

4 MC 预形成颗粒成分

MC 预先形成的颗粒包含蛋白聚糖、蛋白酶、生物胺、溶酶体酶、细胞因子、生长因子等(图 2),这些颗粒成分将会影响 MC 脱颗粒相关疾病的进程。

4.1 蛋白聚糖 MC 蛋白聚糖包括肝素、硫酸乙酰肝素以及丝甘蛋白聚糖,其中丝甘蛋白聚糖是 MC 颗粒的主要组成部分。丝甘蛋白聚糖极易被各种阳离子染料(如甲苯胺蓝、阿尔辛蓝和吉姆萨等)着色,利于 MC 染色,这一特性为其形态学的观察奠定了基础。丝甘蛋白聚糖同时可调控颗粒成分的储存,如组胺,也可调控一些小分子的释放^[20]。随着颗粒释放到细胞外,丝甘蛋白聚糖还对 MC 蛋白酶起到正负调控作用。在丝甘蛋白聚糖^{-/-}BMMC 中发现蛋白酶释放减少、Caspase-3 活性降低、MC 抗凋亡作用增强^[18]。此外,其在凝血过程中还起到抗凝血作用^[20]。

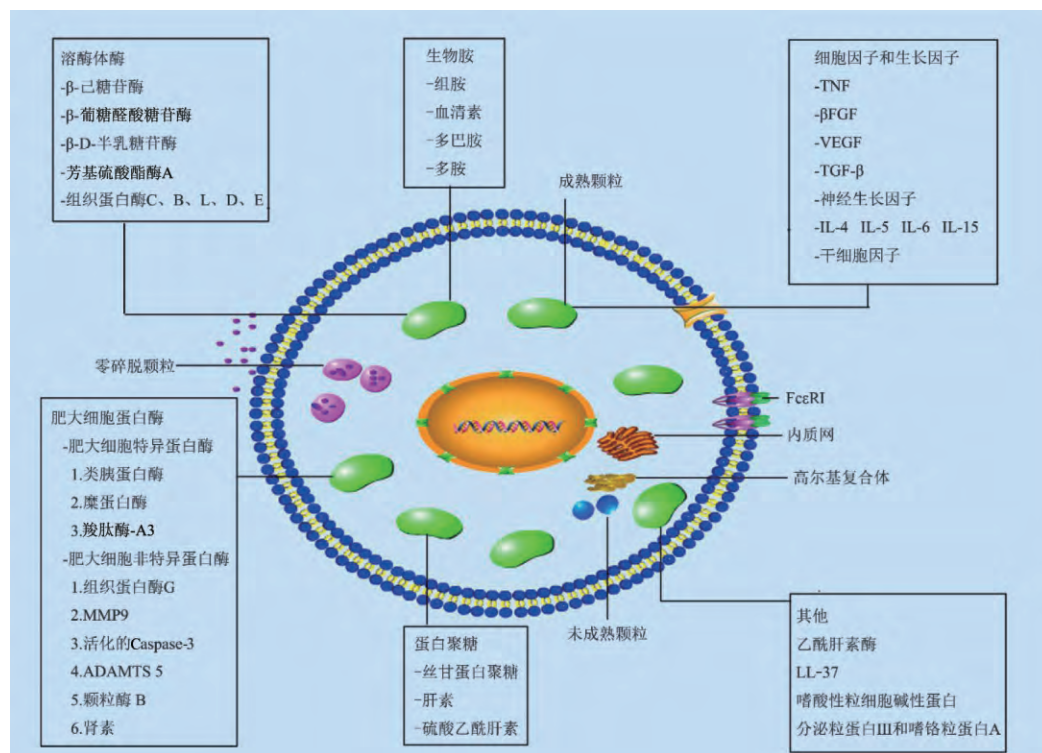


图2 MC预形成颗粒的内容物示意图

MC预先形成的颗粒包含蛋白聚糖、蛋白酶、生物所需的胺、溶酶体酶、细胞因子、生长因子

4.2 蛋白酶 MC预形成颗粒中蛋白酶含量占MC蛋白总量的1/4以上,大多以活性酶形式储存。MC蛋白酶分为特异性蛋白酶和非特异蛋白酶。

特异性蛋白酶包括糜蛋白酶、类胰蛋白酶以及CPA3。根据人MC表达这些特异蛋白酶的不同可以将MC分为不同亚类:MC_T和MC_{TC}。MC_T只表达类胰蛋白酶,而MC_{TC}表达糜蛋白酶、类胰蛋白酶以及CPA3。啮齿动物MC可以分为结缔组织MC(connective tissue-type MC, CTMC)和黏膜MC(mucosal MC, MMC),CTMC表达糜蛋白酶、类胰蛋白酶以及CPA3,而MMC只表达糜蛋白酶。虽然以上分类比较常用,但过于简单,如在哮喘患者的肺组织中发现了高表达类胰蛋白酶和CPA3、低表达糜蛋白酶的MC^[21]。通过MC蛋白酶敲除小鼠发现这些蛋白酶在骨关节炎、过敏性气道炎症、腹主动脉瘤形成、肾小球性肾炎以及细菌和寄生虫抵抗中起重要作用。因此,MC可能通过释放这些蛋白酶参与疾病的进程。

非特异蛋白酶主要包括组织蛋白酶G、MMP9、活化的Caspase-3、软骨蛋白聚糖抗体、颗粒酶B以及肾素。组织蛋白酶G是丝氨酸蛋白酶,在中性粒细胞中含量最为丰富,可辅助机体抵抗细菌的入

侵^[22]。MMP9是金属蛋白酶,被糜蛋白酶激活后介导MC胞外基质相关功能。颗粒酶B是丝氨酸蛋白酶,主要由细胞毒性淋巴细胞产生,在MC作用于靶细胞凋亡中起重要作用。肾素可将血管紧张素原转化成血管紧张素I,而MC中的糜蛋白酶可以把血管紧张素I转化成更有活性的血管紧张素II。因此,MC能将血管紧张素原转化成有活性的产物,从而在血压调控中起重要作用。

4.3 生物胺 MC所含的生物胺包括组胺、5-羟色胺和多巴胺等。组胺是人们最为熟知的生物胺,是MC预形成颗粒的重要组成部分。MC表达组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC),其表达水平在MC成熟过程中逐渐增加^[23],而后HDC催化组氨酸脱羧基合成组胺。组胺具有多种生物活性,包括舒张血管、增加毛细血管通透性、使支气管收缩和支气管平滑肌收缩。最近在HDC^{-/-}各种动物模型中验证了组胺在过敏性气道炎症、全身性过敏反应、动脉粥样硬化和自身免疫性脑炎中的作用^[24]。由于其他细胞也可表达HDC,因此尚不能确定HDC缺乏一定是由MC中的HDC表达降低所引起。此外,研究表明组胺在调节体内平衡、控制睡眠周期、体温、胃肠功能和内环境稳定中也发挥重要作用^[25]。

5-羟色胺是 MC 颗粒的另一重要组成部分,最初认为 5-羟色胺主要存在于啮齿类动物的 MC 中,而后有研究表明 5-羟色胺同样存在于人类 MC 中。Metcalf 等^[26]表明人外周血源性 MC 含有 5-羟色胺,在 MC 增多症患者中血浆 5-羟色胺水平升高。5-羟色胺是色氨酸经过色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)羟基化合成的。TPH 以 2 种形式存在:TPH1 和 TPH2。其中,TPH1 是 MC 中的主要类型,其表达水平与 MC 成熟程度呈正相关^[23]。由于 5-羟色胺表达并非 MC 独有,因此对 MC 5-羟色胺的功能研究需要靶向 MC 中的 TPH1。

部分研究发现多巴胺也存在于 MC 颗粒内。有趣的是在 MC 中并没有鉴定到编码催化从酪氨酸形成多巴胺的酶,即酪氨酸羟化酶和多巴胺脱羧酶的 mRNA。MC 颗粒还含有抗酶抑制剂 2 (antizyme inhibitor 2, AZIN2)。由于 AZIN2 是鸟氨酸脱羧酶的活化剂,而鸟氨酸脱羧酶是多胺(腐胺,亚精胺,精胺)合成的关键酶,这些发现提示多胺可能存在于 MC 颗粒内。多胺的消耗可抑制 IgE 介导的人 MC 5-羟色胺的释放。然而,迄今为止没有直接证据表明多胺存在于 MC 颗粒内。

4.4 溶酶体酶 MC 分泌颗粒和溶酶体有许多相似的特征,需酸性 pH 值和相似的膜组成成分(如 VAMP-8),同时 MC 的分泌颗粒成分也存在于溶酶体中。因此,溶酶体和分泌颗粒之间并没有明显的区别,许多细胞(包括 MC)均含有分泌颗粒,因此通常命名为分泌溶酶体。其中, β -己糖苷酶是 MC 溶酶体中最为熟知的酶,由于其在各种属和各种亚型 MC 中均存在,因此 β -己糖苷酶被认为是 MC 脱颗粒的标志物,常用于定量 MC 脱颗粒。同时,MC 脱颗粒也释放一些其他酶,包括 β -葡萄糖醛酸糖苷酶、 β -D 半乳糖苷酶和芳基硫酸酯酶 A 等。IgE 介导的 MC 活化可导致一些半胱氨酸组织蛋白酶,如组织蛋白酶 B、C、D、E、L 和天冬氨酸蛋白酶随之释放,由此推测它们也存在于 MC 的分泌颗粒中。值得注意的是,溶酶体酶具有较低的最适 pH 值,这些酶在溶酶体/颗粒的酸性环境中具有活性,而当其暴露于细胞质或细胞外 pH 值环境中可迅速失活。这些酶在 MC 中的生物学功能并不是很清楚,一方面可能在细胞正常的运转中起作用,另一方面在 MC 脱颗粒后在细胞外可能仍具有功能。

4.5 细胞因子和生长因子 MC 活化后释放多种细胞因子,如 TNF- α 、 β FGF、VEGF 及 TGF- β 等。这些细胞因子主要具有以下功能:(1)活化其他细胞;(2)诱发炎症反应;(3)参与免疫反应的发生发展;(4)参与过敏性疾病的病理进程;(5)参与自身免疫性疾病。这些细胞因子大多是预先储存在 MC 细胞质中的,随 MC 脱颗粒释放。然而,MC 激活后也可重新合成一些细胞因子和趋化因子,数小时或数天后释放到细胞外,如 GM-CSF^[12, 27]。

在细菌感染时,MC 来源的 TNF- α 可诱导淋巴结肿大^[28],但有研究表明 MC 释放的 TNF- α 可能大部分是重新合成的。可以通过以下途径确定 MC 释放的细胞因子是否是预存式:(1)以 IgE 途径介导 MC 快速(小于 30 min)脱颗粒,检测细胞因子变化。(2)从 mRNA 水平检测细胞因子的变化。

4.6 颗粒其他成分 在人鼻和回肠组织中的 MC 以及 MC 增多症患者皮肤标本中发现了 MBP 的存在,而在正常皮肤 MC 中并未发现。已证实 MC 颗粒包含乙酰肝素酶,其被释放后可与细胞外基质中的硫酸乙酰肝素链结合而降解肝素及其类似物乙酰肝素,但其在 MC 颗粒内的功能仍未可知。少量证据表明 MC 中含有 LL-37(导管家族抗菌肽成员之一),由此推测 MC 脱颗粒释放的 LL-37 可能具有抗菌活性^[29]。

5 展望

近年来,MC 被发现在许多疾病的病理进程中均具有重要作用,但其分子机制并不详尽。因此如本文所述,MC 与疾病的关系均归因于其胞质中所含的大量分泌颗粒。在此基础上,通过靶向 MC 内颗粒或颗粒衍生物来限制 MC 对疾病的进展,将是未来努力的一个方向。研究者还可能会预见迄今相对未开发的 MC 颗粒生物学新领域,例如颗粒形成的具体机制将会受到更多的关注。

参考文献

- [1] Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1843-1851.
- [2] Gurish MF, Austen KF. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets [J]. *Immunity*, 2012, 37(1): 25-33.
- [3] Rohm I, Sattler S, Atiskova Y, *et al.* Increased number of mast cells in atherosclerotic lesions correlates with the pres-

- ence of myeloid but not plasmacytoid dendritic cells as well as pro-inflammatory T cells[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(12): 2293-2303.
- [4] Hugle T. Beyond allergy: the role of mast cells in fibrosis[J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13999.
- [5] Kaczmarczyk-Sekuła K, Dyduch G, Kostański M, *et al.* Mast cells in systemic and cutaneous lupus erythematosus[J]. *Pol J Pathol*, 2015, 66(4): 397-402.
- [6] Faustino-Rocha AI, Gama A, Oliveira PA, *et al.* Modulation of mammary tumor vascularization by mast cells: Ultrasonographic and histopathological approaches[J]. *Life Sci*, 2017, 176: 35-41.
- [7] Binda MM, Donnez J, Dolmans MM. Targeting mast cells: a new way to treat endometriosis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(1): 67-75.
- [8] Blott EJ, Griffiths GM. Secretory lysosomes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(2): 122-131.
- [9] Alenina N, Kikic D, Todiras M, *et al.* Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(25): 10332-10337.
- [10] Prasad P, Yanagihara AA, Small-Howard AL, *et al.* Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 5024-5034.
- [11] Kanerva K, Lappalainen J, Makitie LT, *et al.* Expression of antizyme inhibitor 2 in mast cells and role of polyamines as selective regulators of serotonin secretion[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6858.
- [12] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7): 478-494.
- [13] Hammel I, Lagunoff D, Galli SJ. Regulation of secretory granule size by the precise generation and fusion of unit granules[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(7): 1904-1916.
- [14] Braga T, Grujic M, Lukinius A, *et al.* Serglycin proteoglycan is required for secretory granule integrity in mucosal mast cells[J]. *Biochem J*, 2007, 403(1): 49-57.
- [15] Henningsson F, Yamamoto K, Saftig P, *et al.* A role for cathepsin E in the processing of mast-cell carboxypeptidase A[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 9): 2035-2042.
- [16] Le QT, Gomez G, Zhao W, *et al.* Processing of human prototypase in mast cells involves cathepsins L, B, and C[J]. *J Immunol*, 2011, 187(4): 1912-1918.
- [17] Rath-Wolfson L. An immunocytochemical approach to the demonstration of intracellular processing of mast cell carboxypeptidase[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2001, 9(1): 81-85.
- [18] Melo FR, Waern I, Ronnberg E, *et al.* A role for serglycin proteoglycan in mast cell apoptosis induced by a secretory granule-mediated pathway[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(7): 5423-5433.
- [19] Lorentz A, Baumann A, Vitte J, *et al.* The SNARE machinery in mast cell secretion[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 143.
- [20] Ronnberg E, Melo FR, Pejler G. Mast cell proteoglycans[J]. *J Histochem Cytochem*, 2012, 60(12): 950-962.
- [21] Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, *et al.* Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in T(H)2-high asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1046-1053.
- [22] Groot Kormelink T, Arkesteijn GJ, van de Lest CH, *et al.* Mast cell degranulation is accompanied by the release of a selective subset of extracellular vesicles that contain mast cell-specific proteases[J]. *J Immunol*, 2016, 197(8): 3382-3392.
- [23] Ringvall M, Ronnberg E, Wernersson S, *et al.* Serotonin and histamine storage in mast cell secretory granules is dependent on serglycin proteoglycan[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(4): 1020-1026.
- [24] Lundquist A, Pejler G. Biological implications of preformed mast cell mediators[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6): 965-975.
- [25] Vukman KV, Förösnits A, Oszvald Á, *et al.* Mast cell secretome: Soluble and vesicular components[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 67: 65-73.
- [26] Kushnir-Sukhov NM, Brown JM, Wu Y, *et al.* Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2): 498-499.
- [27] Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 362-375.
- [28] McLachlan JB, Hart JP, Pizzo SV, *et al.* Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(12): 1199-1205.
- [29] Di Nardo A, Yamasaki K, Dorschner RA, *et al.* Mast cell cathelicidin antimicrobial peptide prevents invasive group A *Streptococcus* infection of the skin[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7565-7573.